



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

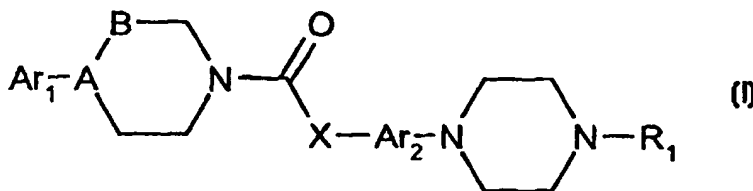
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 295/18, 295/20, A61K 31/445	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/28140
		(43) Date de publication internationale: 7 août 1997 (07.08.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00195</p> <p>(22) Date de dépôt international: 31 janvier 1997 (31.01.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/01275 2 février 1996 (02.02.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). JORAND-LEBRUN, Catherine [FR/FR]; 10, place de l'Albinque, F-81100 Castres (FR). PAUWELS, Peter [BE/FR]; Le Moulin-d'en-Gras, F-81400 Lautrec (FR). MORET, Chantal [FR/FR]; Les Grèzes, La Verdarié, F-81100 Castres (FR). MARIEN, Marc [FR/FR]; 7, rue Emmanuel-de-Martonne, F-81100 Castres (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: NOVEL PIPERIDINES DERIVED FROM 1-(PIPERAZIN-1-YL)ARYL(OXY/AMINO)CARBONYL-4-ARYL-PIPERIDINE AS SELECTIVE 5-HT_{1D} RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre: NOUVELLES PIPERIDINES DERIVEES DE LA 1-(PIPERAZIN-1-YL-)ARYL(OXY/AMINO)CARBONYL-4-ARYL-PIPERIDINE COMME ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS 5-HT-1D.BETA

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein Ar₁ is an aromatic residue such as optionally substituted phenyl, naphthyl or pyridyl, or an optionally substituted heterocyclic ring, A-B is CH-CH₂ or C=CH, X is O, NH, CH₂O or CH₂-NH, and Ar₂ is an aromatic radical such as phenyl or naphthyl to which X and the piperazine are attached on different carbons,



and which itself is optionally substituted by a straight or branched C₁₋₆ alkyl radical, alkoxy (OR₄) or halogen.

(57) Abrégé

La présente invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle: Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphthyle, un pyridyle pouvant être diversement substitués, ou un hétérocycle pouvant éventuellement être diversement substitué; A-B représente CH-CH₂ ou C=CH; X représente O, NH, CH₂O ou CH₂-NH. Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle auquel X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et pouvant être lui-même diversement substitué par un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alkoxy (OR₄), ou un halogène.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Bразил	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

NOUVELLES PIPERIDINES DERIVEES DE LA 1-/(PIPERAZIN-1-YL-)ARYL(OXY/AMINO)
CARBONYL/-4-ARYL-PIPERIDINE COMME ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS
5-HT-1D.BETA

- 5 La présente invention se rapporte à de nouvelles pipéridines dérivées d'aryl pipérazine, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.
- 10 La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un neuromodulateur du système nerveux central impliquée dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au niveau des systèmes cardio-vasculaires et gastro-intestinaux. Au niveau central, la
- 15 sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes nociceptives périphériques
- 20 (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150, 3-15, 1994).

La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité, attaques de panique, désordres

25 compulsifs obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la migraine ou encore les céphalées diverses (R. Glennon,

30 Neurosci. Biobehavioral Reviews, 14, 35, 1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la diversité des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses divers modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44, 401, 1992 ; S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlecvicz, "Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7, 13-21 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin. Psychiatry, 53, 36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6, suppl.4, 6-13,(1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ et 5HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes telles que les récepteurs 5HT₁ qui sont divisés principalement en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, Neuropharmacol., 33, 261, 1994 ; P.R. Saxena, Exp. Opin. Invest. Drugs, 3(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT_{1D} renferment eux-mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., Mol. Pharmacol., 44, 242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3666,1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les auto-récepteurs 5HT_{1B} chez les rongeurs et 5HT_{1D} chez les autres espèces étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, Cl. Neuropharm. 16, 387, 1993 ; B.E. Léonard, Int. Clin. Psychopharmacol., 9,7, 1994) ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs tels que la norepinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, J. Clin. Psychiatry, 53, 10, 1992).

Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1D} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier,

de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement des troubles de la locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de l'appétit, les dysfonctionnements sexuels, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les antagonistes 5HT_{1D} trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

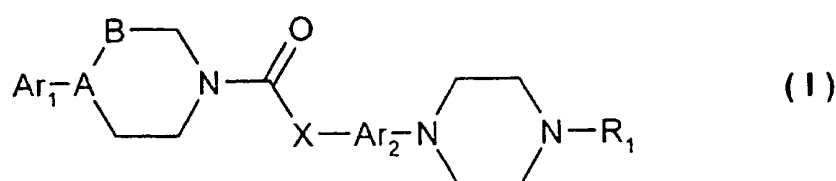
Les composés selon la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} et plus particulièrement des récepteurs récemment identifiés comme 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} chez l'homme et, de ce fait, trouvent leur utilité, seuls ou en association avec d'autres molécules, comme médicaments et plus particulièrement comme moyens thérapeutiques pour le traitement tant curatif que préventif de désordres liés à la sérotonine.

L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par les brevets EP-0533266, EP-0533267 et EP-0533268, GB-2273930, WO-9415920, GB-2276160, GB-2276161, GB-2276162, GB-2276163, GB-2276164, GB-2276165, WO-9504729, WO-9506044, WO-9506637, WO-9511243 et F 9408981 qui décrivent des dérivés aromatiques comme antagonistes 5HT_{1D} et les publications récentes qui décrivent le GR 127,935 comme un antagoniste 5HT_{1D} (cf. M. Skingle et coll., J. of Psychopharm. 8(1), 14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle, Neuropharmacol., 33, 393, 1994).

Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique originale qui les distingue sans

ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs de la sérotonine et en ce qui concerne leur activité antagoniste en particulier au niveau des récepteurs connus sous le nom 5-HT_{1Dβ}.

La présente invention concerne des dérivés de formule générale (I)



dans laquelle :

Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphthyle, un pyridyle pouvant être diversement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un résidu alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthyle, phényle, benzyle, cycloalkyle, hydroxyle (OH), thiol (SH), éther (OR'₂), thioéther (SR'₂), ester (OCOR'₂), carbamate (OCONHR₂), carbonate (OCO₂R'₂), carbonyle (COR₂, COOR'₂, CONHR₂), halogène (fluor, chlore, brome ou iode), amine (NR₂R₃), nitro (NO₂), nitrile (CN), aminocarbonyle (NHCOR'₂, NHCO₂R'₂, NHCONR₂R₃), aminosulfonyle (NH₂SO₂R'₂, N(SO₂R'₂)₂, NH₂SO₂OR'₂, NH₂SO₂NR₂R₃), sulfonyle (SO₂R'₂, SO₂NR₂R₃) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être diversement substitué tel qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre ou deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le résidu aromatique auquel ils sont attachés.

A-B représente CH-CH_2 ou C=CH ,

X représente O, NH, CH_2O ou $\text{CH}_2\text{-NH}$.

Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle
5 auquel X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et
pouvant être lui-même diversement substitué par un radical alkyle
ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy
(OR₄), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome).

10 R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents représentent un hydrogène,
une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de
carbone,

R'₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à
6 atomes de carbone,

15

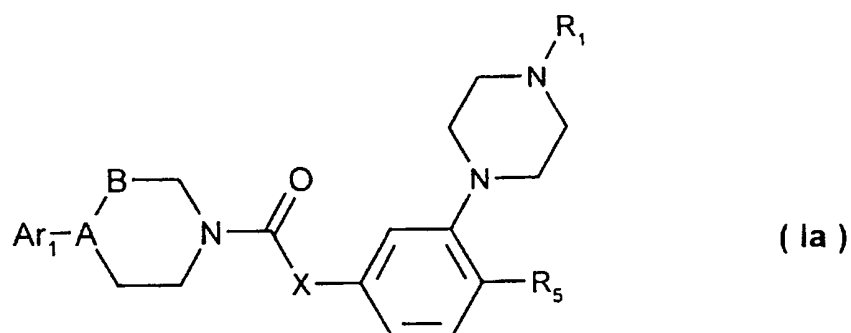
et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement
acceptables pour l'usage thérapeutique.

Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale
20 (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange
sous forme racémique.

Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule
générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques
ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates,
25 phosphates, benzoates, acétates, naphthoates, p-toluènesulfonates,
méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates,
maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates,
glutaconates.

30 L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente
invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des

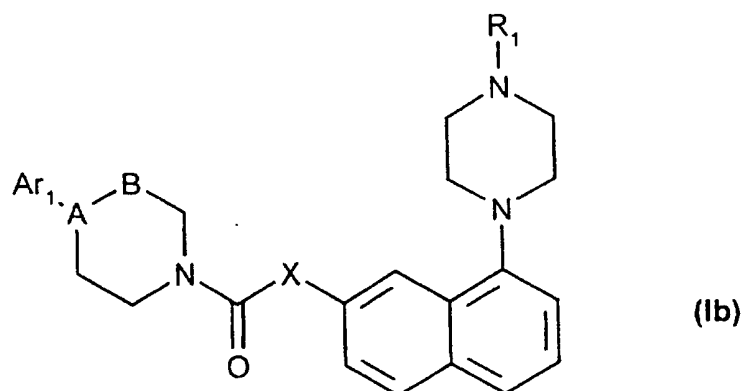
composés de formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).
Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ia) :



5

dans laquelle Ar_1 , A-B, X et R_1 sont définis comme dans la formule I et R_5 représente un hydrogène, un radical CH_3 , OCH_3 ou un chlore.

- 10 Une autre classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule Ib

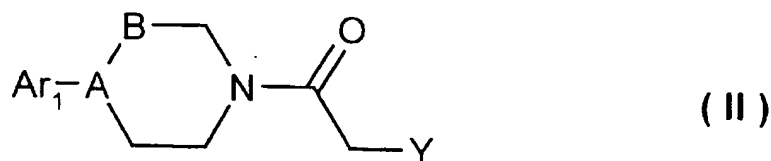


- 15 dans laquelle Ar_1 , A-B, X et R_1 sont définis comme dans la formule générale (I).

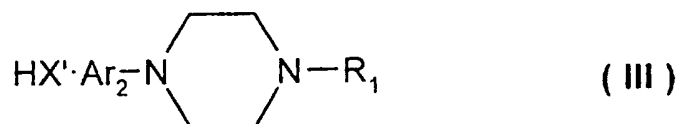
Les composés de la présente invention peuvent être préparés par différentes méthodes qui seront dépendantes de la nature des substitutants Ar_1 , A-B, Ar_2 , X et R_1 .

- 5 On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation
10 (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour
15 ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

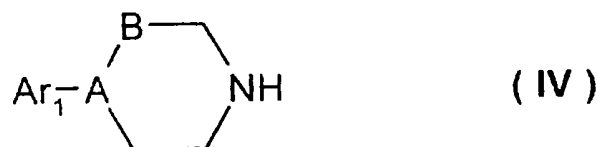
Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , A-B, Ar_2 et R_1 sont décrits comme précédemment et X représente $-CH_2O-$ ou $-CH_2NH-$
20 sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II) :



dans laquelle Ar_1 , A-B sont définis comme précédemment et Y représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iode),
25 un tosylate, un mésylate ou un triflate avec une aryl pipérazine de formule générale (III) :

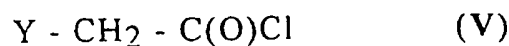


dans laquelle X' représente O ou NH, Ar₂ représente un noyau
aromatique tel qu'un phényle ou un naphtyle sur lequel X' et le noyau
5 pipérazine sont attachés en des positions différentes et R₁ est décrit
comme précédemment. La condensation des arylpipérazines de formule
(III) avec les électrophiles de formule (II) est réalisée en présence d'une
base organique ou inorganique telle que NaH, KH, DiPEA, DBU,
pyridine, DMAP, K₂CO₃, CaCO₃, Cs₂CO₃, en présence éventuellement
10 d'un iodure tel que NaI, KI, Bu₄NI, dans un solvant anhydre polaire tel
que le THF, le DME, le n-butanol, le t-butanol, le DMF, le DMSO, la
méthyléthylcétone, à une température comprise entre -10° et 80°C. Les
intermédiaires de formule générale (II) sont aisément préparés par
condensation d'une aryl pipéridine (saturée ou insaturée) de formule
15 générale (IV)



dans laquelle Ar₁, A-B sont définis comme précédemment et un chlorure
d'acide de formule générale (V) :

20

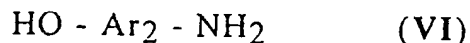


dans laquelle Y est décrit comme précédemment en présence d'une base
organique ou inorganique telle que la pyridine, la DiPEA, la DMAP, le
25 DBU, K₂CO₃, Cs₂CO₃ ou CaCO₃ dans un solvant anhydre aprotique

polaire tel que le THF, le DMF, le DME, le DMSO ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre - 10° C et 30° C.

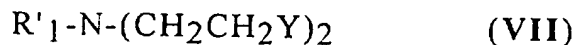
Les intermédiaires de formule générale (III) sont préparés par diverses
5 méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour la
préparation des aryl pipérazines et dont le choix est dépendant de la
nature de X', de Ar₂, et de R₁. C'est ainsi que, dans le cas particulier où
X' est un oxygène, les intermédiaires de formule (III) sont accessibles
par condensation d'une arylamine de formule (VI) :

10



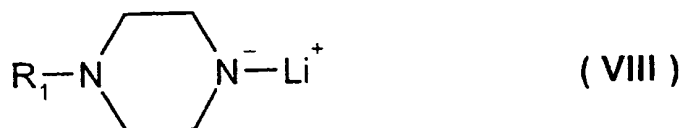
dans laquelle Ar₂ est défini comme précédemment avec un dérivé
d'amine de formule (VII) :

15

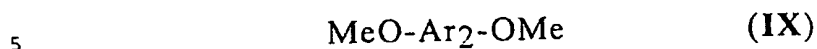


dans laquelle R'₁, est équivalent à R₁ tel que défini comme
précédemment ou R'₁ représente un groupe protecteur tel que t-
20 butoxycarbonyle ou tosylo qui sera transformé en R₁ ultérieurement et Y
représente un chlore, un brome, un iode, un tosylate ou un mésylate.
Cette réaction est réalisée préférentiellement dans un solvant anhydre
polaire tel que le DMF, l'acétonitrile, le THF, le n-butanol, le t-butanol
ou le DMSO, généralement à température de reflux du solvant utilisé, en
25 présence d'une base organique ou inorganique généralement utilisée pour
ce type de réaction, telle qu'un carbonate de potassium, de sodium ou de
calcium.

Dans certains cas particuliers, les dérivés de formule (III) dans lesquels
X' est un oxygène sont préférentiellement préparés par réaction d'une
30 lithio-pipérazine de formule VIII dans laquelle R₁ est défini comme
précédemment :



avec un bis-méthoxy aromatique symétrique de formule générale (IX)



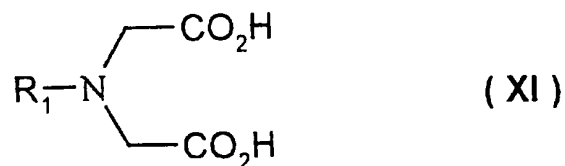
dans laquelle Ar_2 représente un phényle ou un naphtyle,

dans les conditions décrites préalablement (cf : J. Org. Chem. 58, 5101,
10 1993) suivie de la déméthylation du groupement arylméthoxy avec un
réactif approprié tel que BBr_3 dans le dichlorométhane.

Les composés de formule générale (III) dans lesquels X' représente NH
sont préparés par condensation d'une amine aromatique de formule
15 générale (X)

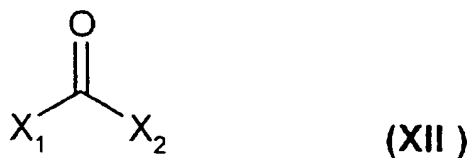


dans laquelle Ar_2 est défini comme précédemment et X'' représente une
20 fonction qui pourra ultérieurement être transformée en amine (telle que
par exemple un groupe nitro) soit avec un dérivé de
bis(halogénoéthyl)amine de formule (VII) dans les conditions décrites
précédemment pour ce type de réaction, soit avec un amino-acide de
formule générale (XI)



dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, en présence d'anhydride acétique, suivi de la réduction de la dicétopipérazine intermédiaire ainsi formée avec par exemple un borane. Dans les deux cas, le dérivé de formule (III) sera finalement obtenu après
5 transformation du groupe représenté par X'' en amine. S'il s'agit d'un groupe nitro, cette transformation sera effectuée selon les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour transformer un nitroaromatique en un dérivé d'aniline telles que par exemple l'emploi de Nickel de Raney ou de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine,
10 l'hydrogénation sur charbon-palladium à pression atmosphérique, ou encore l'utilisation de $SnCl_2$ ou de zinc.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , A-B, Ar_2 et R_1 sont décrits comme précédemment et X représente O ou NH sont
15 préparés par condensation d'un intermédiaire de formule générale (III) dans laquelle X' représente O ou NH, Ar_2 et R_1 sont définis comme précédemment, et d'une arylpipéridine saturée ou insaturée de formule (IV) dans laquelle Ar_1 et A-B sont définis comme précédemment, avec un dérivé de formule générale (XII) :



20 dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe $OCCl_3$), un groupe succinimyle, phtalyle
25 ou imidazolyle. La méthode de la présente invention comprend également l'utilisation de précurseurs ou analogues bien connus des réactifs de formule générale (XII). C'est ainsi et à titre d'exemple que la condensation des intermédiaires (III) et (IV) avec le phosgène peut être

avantageusement effectuée à l'aide de diphosgène ou de triphosgène selon une procédure bien connue de l'homme de l'art.

Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la
5 préparation des composés de formule (I) dans laquelle X représente O ou NH par condensation des dérivés de formules (III) dans laquelle X' représente O ou NH et de dérivés de formule (IV) avec un réactif de formule (XII) telles que le choix de l'ordre des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la
10 température de la réaction à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique ou inorganique, par exemple une amine tertiaire) ou de catalyseurs et le choix du réactif (XII) (choix de X_1 et X_2) seront déterminés par la nature de Ar_1 , Ar_2 , X (O ou NH) et R_1 .

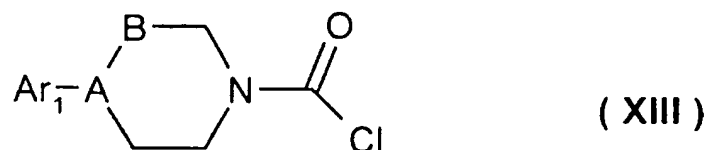
15

C'est ainsi que, une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle $X = NH$ et Ar_1 , A-B, Ar_2 , R_1 sont définis comme précédemment, consiste à faire réagir un intermédiaire de formule (III) dans laquelle X' représente NH, Ar_2 et R_1
20 sont définis comme précédemment avec du triphosgène en présence d'une base telle que la triéthylamine dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane et d'ajouter ensuite un composé de formule (IV) dans laquelle Ar_1 , A-B sont définis comme précédemment en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire.

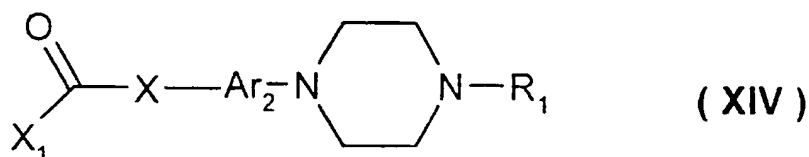
25

Dans le cas de la préparation de dérivés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , A-B, Ar_2 et R_1 sont définis comme précédemment et X représente un oxygène, une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser tout d'abord une arylpiperidine de formule (IV) avec du
30 triphosgène en présence de triéthylamine dans un solvant anhydre tel que

le dichlorométhane et d'isoler l'intermédiaire de formule générale (XIII) ainsi formé :



- 5 avant de le condenser avec un nucléophile de formule générale (III) dans laquelle X' représente un oxygène, en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, t-BuOK dans un solvant aprotique polaire tel que le THF ou le DMF.
- 10 Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les méthodes qui permettent de préparer les produits de formule (I) dans laquelle X représente O ou NH par condensation d'une amine aromatique de formule (IV) avec un dérivé de formule générale (XIV) :



15

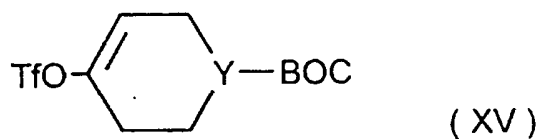
- dans laquelle X₁, Ar₂, R₁, sont définis comme précédemment et X représente O ou NH, en présence d'une base organique ou inorganique dans un solvant polaire aprotique à une température comprise entre 20°
- 20 et 100° C.

- Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un hydrogène, il est préférable de mettre en oeuvre, pour certaines réactions qui le nécessitent, des intermédiaires
- 25 réactionnels dans lesquels R₁ représente un groupe protecteur tel que par exemple un t-butoxycarbonyl (BOC) qui sera introduit préalablement par

condensation de l'intermédiaire approprié dans lequel $R_1 = H$ avec un réactif adéquat tel que $(BOC)_2O$, $BOC - ON = C(CN)-Ph$, $BOC - ONH_2$. Ceci permettra de préparer, selon les méthodes et techniques présentées préalablement, des intermédiaires de formule générale (I) dans lesquels
 5 $R_1 = BOC$ et de transformer ces intermédiaires en produits finaux de formule générale (I) dans lesquels $R_1 = H$ après déprotection du t-butylcarbonate selon les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation telle que l'utilisation d'acide (HCl , CF_3CO_2H , H_2SO_4) en milieu organique.

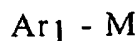
10

Les pipéridines ou pipéridines insaturées de formule générale (IV) sont préparées par différentes techniques et méthodes décrites par exemple dans les brevets DE 2801195, EP 7067 (800123), EP 12643 (800625), FR 2459795 (810116), EP 372776 (900613), FR 2678270 (921231),
 15 FR 2675801 (921231), FR 2675801 (921030), EP 580398 (940126), WO 9401403 (940120) ainsi que la publication récente de Shanklin J.R. et collaborateurs (J. Med. Chem. 34, 3011, 1991). Une méthode particulièrement appréciée pour la préparation des aryl pipéridines insaturées consiste à coupler le triflate vinylique de formule XV

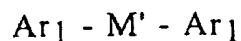


20

avec un organométallique de formule XVI ou XVII



XVI



XVII

25

dans laquelle M représente $ZnBr$, $SnBu_3$, $SnMe_3$ ou $B(OR)_2$ où R représente un alkyle ou un hydrogène et M' représente Zn en présence

d'un dérivé de palladium tel que par exemple $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ dans un solvant aprotique polaire tel que le THF, le DME ou le DMF à une température comprise entre 20°C et 80°C suivi de la déprotection de l'azote cyclique par les méthodes bien connues de l'homme de l'art pour hydrolyser un t-butoxycarbonyle telle que par exemple l'utilisation d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

Le triflate insaturé de formule XV est préparé à partir de la N-BOC-4-pipéridone par réaction successivement avec le diisopropylamidure de lithium dans un solvant anhydre polaire tel que le THF à -78°C et avec $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$ (cf. Synthesis, 993, 1991).

Les dérivés organométalliques XVI et XVII sont préparés à partir d'halogénures d'aryl, plus particulièrement à partir des bromures d'aryle correspondants par les méthodes bien connues de l'homme de l'art telles que décrites par exemple dans "Organometallics in Synthesis, M. Schlosser Ed.; John Wiley & Sons, 1994".

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans laquelle au moins un des substituants Ar_1 , A-B, X, Ar_2 ou R_1 sont différents, par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 représente un phényle substitué par un groupe NO_2 peuvent être transformés en dérivés de formule (I) dans lesquels Ar_1 représente un phényl substitué en même position par un groupe NH_2 (par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réduction telles que décrites par exemple dans "Comprehensive Organic transformation", p. 412 ; (R. C. Larock, VCH, 1989) parmi lesquelles on peut citer l'hydrogénation atmosphérique catalysée au palladium sur charbon, l'utilisation du SnCl_2

ou de zinc ou encore de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine. Les composés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 représente un aromatique substitué par un groupement NH_2 peuvent eux aussi être transformés en de nombreux autres dérivés de formule (I) tels que des
5 dérivés dans lesquels Ar_1 représente un aromatique substitué par NR'_2R_3 , $NHCOR'_2$, $NHCO_2R'_2$, $NHCOR_2R_3$, $NHSO_2R'_2$, $NHSO_2OR'_2$, $NHSO_2NR_2R_3$ par les méthodes et techniques bien connues pour transformer une aniline en amine aromatique secondaire ou tertiaire, amide, carbonate, urée, sulfonamide ou sulfonylurée.

10

La présente invention comprend également la préparation d'arylpipéridines de formule générale (I) dans lesquelles le cycle pipéridyl est saturé ($A-B$ représente $CH-CH_2$) à partir des aryl
15 pipéridines insaturées correspondantes, c'est-à-dire dans lesquelles $A-B$ représente $C=CH$ qui font elles-mêmes parties de la présente invention. Cette transformation peut être mise en oeuvre en utilisant les méthodes bien connues de l'homme de métier pour réduire une double liaison carbone-carbone tel que par exemple, l'hydrogénation catalytique utilisant de l'hydrogène atmosphérique en présence d'un catalyseur tel
20 que le palladium sur charbon, le platine dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en
25 traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de
30 l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères

peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou
5 plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de
mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par
synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule
(I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être
10 séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la
formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un
acide optiquement actif tel que l'acide (-)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide
(+)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)- camphorsulfonique, l'acide (-)-
camphorsulfonique , l'acide (+)- phénylpropionique, l'acide (-)-
phénylpropionique, suivie d'une cristallisation fractionnée et
15 régénération de la base libre. les composés de formule (I) dans lesquels
R₁ est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique
peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques
qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer
l'auxiliaire chiral.

20

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter
la portée.

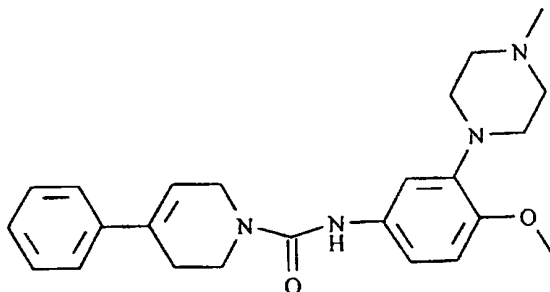
Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Brücker
25 AC 200 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les
abréviations suivantes ont été utilisées : "s" pour singulet; "se" pour
singulet élargi, "d" pour doublet, "dd" pour doublet de doublet, "t" pour
triplet, "q" pour quadruplet, "sx" pour sextuplet, "m" pour multiplet,
"M" pour massif.

30

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Nicolet 510P. Les bandes d'absorption sont données en cm^{-1} . Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil Fisons EA 1108.

5 **EXEMPLE 1**

Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phényltétrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-ylamide



1

10 Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet européen 0533266-11 (644mg, 2.9mmol) et de triéthylamine (403 μ l, 2.9mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est canulée lentement sur une solution de triphosgène (288mg, 1.0mmol) dans le
15 dichlorométhane (30ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20mn avant l'ajout de la 4-phényltétrahydro-1,2,3,6-pyridine (651mg, 4.1mmol) et la triéthylamine (403 μ l, 2.9mmol) diluées dans le
20 dichlorométhane (10ml). Après 2 h à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.16g (Rdt : 98%)

5

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

10 *Analyse Élémentaire pour*: $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 0.45H_2O$
Calculées: C 59.43 ; H 6.06 ; N 8.66 ; *Expérimentales*: C 58.91 ;
H 6.02 ; N 8.38

Masse : 407 (MH⁺), 248, 160

15

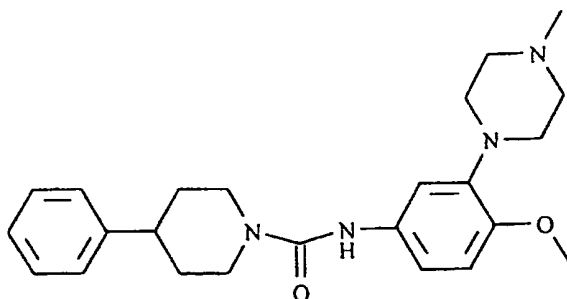
IR (KBr): 3424,2928,2837,1676,1637,1508

RMN 1H (DMSO) : 2.21 (s,3H); 2.49 (m,2H); 2.78 (M,4H); 3.03 (M,4H); 3.65 (t,2H); 3.74 (s,3H); 4.12 (d,2H); 5.76 (se,1H); 6.60
20 (s,4H); 6.82 (d,1H); 7.09-7.50 (m,7H); 8.33 (s,1H).

Point de fusion : 80°C

EXEMPLE 2

25 **Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénylpipéridin-1-ylamide**

2

Le composé 2 est préparé suivant la procédure décrite dans
5 l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (365mg,
1.23mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpiperazin-1-yl)aniline (815mg,
3.69mmol) ; triéthylamine (510 μ lx2, 3.69mmolx2) ; 4-
phénylpipéridine (723mg, 4.49mmol) ; dichlorométhane (80ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange
10 (93/7/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.33g (Rdt : 88%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide
15 fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est
cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: $C_{24}H_{32}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.15H_2O$

Calculées: C 63.78 ; H 6.94 ; N 10.62 ; *Expérimentales*: C 63.86 ; H
20 6.98 ; N 10.57

Masse : 409 (MH⁺), 294,248,162

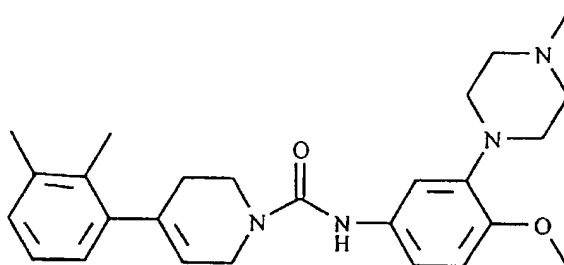
IR (KBr): 3416,2936,2841,1701,1637,1508,1226

RMN ^1H (DMSO) : 1.63 (t,2H); 1.78 (m,2H); 2.36 (s,3H); 2.67 (M,4H); 2.77-2.99 (m,7H); 3.73 (s,3H); 4.24 (M,2H); 6.57 (s,2H); 6.80 (d,1H); 7.06-7.34 (m,7H); 8.30(s,1H).

5 Point de fusion : 195°C

EXEMPLE 3

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-ylamide



3

Composé 3a : 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-4-(2,3-diméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15

Le *tert*-butyllithium (10.8 ml d'une solution 1.7 M dans le pentane, 18.4 mmoles) est ajouté goutte à goutte à une solution d'*o*-bromoxylène (1.24 ml, 9.18 mmoles) dans le tétrahydrofurane (70 ml) à - 78°C et sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 mn à - 78°C puis le bromure de zinc (9.2 ml d'une solution 1 M dans le tétrahydrofurane, 9.18 mmoles) est additionné. Le mélange est ensuite ramené lentement à température ambiante et laissé pendant une heure. Après ce temps, la 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy] pyridine préparée suivant la méthode décrite par D. J. Wustrow et L. D. Wise (Synthesis, 1991, 993) et le tétrakis

20

25

(triphénylphosphine) palladium (une pointe de spatule) sont ajoutés puis le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 12 h. Après refroidissement, il est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont alors
5 séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange 95/5 puis 90/10 d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 1.87 g (Rt : 71 %)

10

RMN 1H (CDCl₃) : 1.49 (s, 9H); 2.14 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.29 (M, 2H); 3.60 (t, 5.7Hz, 2H); 4.01 (m, 2H); 5.50 (se, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.05 (m, 2H)

15 **Composé 3b** : 4-(2,3-diméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

L'acide trifluoroacétique (6 ml) est additionné lentement à une solution du composé 3a (1.87 g; 6.51 mmoles) dans le dichlorométhane (30 ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel
20 est ensuite ramené à température ambiante et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après 1 h, la réaction est complétée. L'acide trifluoroacétique est neutralisé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure
25 de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange 85/15/1 de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.04 g (Rdt : 85 %)

30

RMN 1H (CDCl₃) : 2.20 (s, 3H); 2.25 (M, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.51 (M, 1H); 3.11 (t, 5.6Hz, 2H); 3.69 (M, 2H); 5.56 (M, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.06 (d, 4.8Hz, 2H).

5 **Composé 3 :**

Le composé 3 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (238mg, 0.80mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (532mg, 2.41mmol) ; triéthylamine (333μlx2, 2.41mmolx2); 4-(2,3-
10 diméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (3b) (450mg, 2.41mmol) ; dichlorométhane (50ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (93/7/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Masse obtenue : 973mg (Rdt : 93%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est
20 cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₆H₃₄N₄O₂-1.5C₄H₄O₄

Calculées: C 63.41 ; H 6.62 ; N 9.20 ; *Expérimentales*: C 63.12 ; H 6.62 ; N 9.20

25

Masse : 435 (MH⁺), 248, 180, 136, 110

IR (KBr): 3388, 2993, 2837, 1707, 1637, 1237

30 *RMN 1H (DMSO)* : 2.13 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.28 (M, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.71 (M, 4H); 3.00 (M, 4H); 3.64 (t, 5.4Hz, 2H); 3.73 (s, 3H);

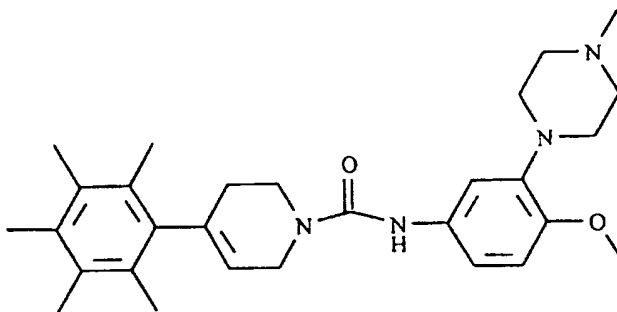
4.06 (M,2H); 5.54 (M,1H); 6.58 (s,3H); 6.81 (d,8.7Hz,1H); 6.90 (m,1H); 7.00-7.14 (m,4H); 8.30 (s,1H).

Point de fusion : 110°C

5

EXEMPLE 4

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-ylamide



10

4

Composé 4a: 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15

Le composé 4a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants: 2,3,4,5,6-pentaméthylbromobenzène (593 mg, 2.61 mmoles); *tert*-butyllithium (3.22 ml d'une solution 1.7 M dans le pentane; 5.48 mmoles); bromure de zinc (1.44 ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane; 1.4 mmole); tétrakis(triphénylphosphine) palladium (une pointe de spatule); 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl oxy]pyridine (864mg,2.61mmol); tétrahydrofurane (30 ml).

20

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 520 mg (Rdt : 61 %)

5

RMN ^1H (CDCl_3) : 1.50 (s, 9H); 2.14 (s, 6H); 2.20 (s, 8H); 2.23 (s, 3H); 3.63 (t, 5.7Hz, 2H); 4.03 (M, 2H); 5.40 (se, 1H).

Composé 4b : 4-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

10

Le composé **4b** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3b** à partir des réactifs suivants : composé **4a** (514 mg; 1.56 mmole), acide trifluoroacétique (1.6 ml); dichlorométhane (20 ml).

15

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange 90/9/1 de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 299 mg (Rdt : 84 %)

20

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.11-2.22 (m, 18H); 3.11 (t, 5.7Hz, 2H); 3.51 (m, 2H); 5.47 (se, 1H).

Composé 4 :

Le composé **4** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (130mg, 0.44mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (290mg, 1.31mmol) ; pyridine (106 μl x2, 1.31mmolx2) ; 4-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine (**4b**) (299mg, 1.31mmol) ; dichlorométhane (50ml).

30

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 459mg (Rdt : 74%)

5

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

10 *Analyse Élémentaire pour*: $C_{29}H_{40}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculées: C 66.87 ; H 7.48 ; N 9.45 ; *Expérimentales*: C 66.46 ; H 7.71 ; N 9.33

IR (KBr): 3355,2999,2918,2831,1702,1642,1500,1239,977.

15

RMN 1H (DMSO) : 2.07 (s,6H); 2.11 (s,8H); 2.13 (s,3H); 2.34 (s,3H); 2.64 (M,4H); 2.97 (M,4H); 3.64 (t,5.3Hz,2H); 3.71 (M,3H); 4.05 (m,2H); 5.37 (se,1H); 6.56 (s,2H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 7.05 (d,2.3Hz,1H); 7.10 (dd,2.3 et 8.6Hz,1H); 8.3 (s,1H).

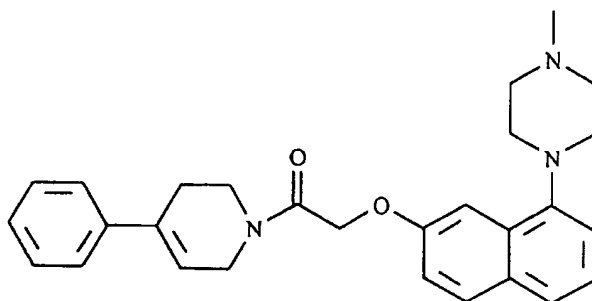
20

Point de fusion : 130-132°C

EXEMPLE 5

Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2-yloxy]-1-[4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyl-1]éthanone

25



5

Composé 5a : 2-chloro-1-(4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyl-
1)éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (1ml, 13.0mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (2.06g, 13.0mmol) et de carbonate de calcium (3g, 30mmol) dans la méthyléthylcétone (50ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h 30 puis il est filtré sur célite. La célite est rincée plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle et une solution de soude 3M. Les deux phases du filtrat sont ensuite séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide orangé.

Masse obtenue : 1.98g (Rdt : 84%)

RMN 1H (DMSO) : 2.63 (M,2H); 3.74 (t,5.7Hz,1.2H); 3.85 (t,5.7Hz,0.8H); 4.14 (s,0.8H); 4.16 (s,1.2H); 4.25 (M,2H); 6.07 (M,1H); 7.27-7.38 (M,5H).

Composé 5 : le composé 5a (1.36g, 5.75mmol) et le 2-hydroxy-8-(4-méthylpiperazin-1-yl)naphthalène préparé suivant la procédure

décrite dans le brevet français n°9408981 (1.39g; 5.75mmol) sont agités à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (50ml) en présence de carbonate de césium (4.7g, 14.4mmol) pendant 12h. Le diméthylformamide est ensuite évaporé sous pression réduite et le mélange réactionnel est repris à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.57g (Rdt : 62%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.2 H_2O$

Calculées: C 68.48 ; H 6.36 ; N 7.49 ; *Expérimentales*: C 68.22 ; H 6.24 ; N 7.41

Masse (DCI/NH₃) : 442 (MH⁺)

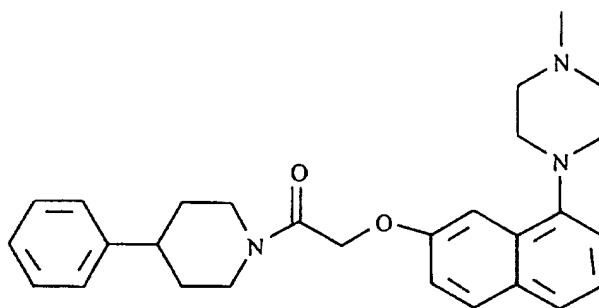
IR (KBr): 3408,2831,1629,1454

RMN 1H (DMSO) : 2.22 et 2.25 (s,3H); 2.71 (M,4H); 3.01 (M,6H); 3.73 (M,2H); 4.13 (s,1.2H); 4.30 (s,0.8H); 5.05 (s,0.8H); 5.09 (s,1.2H); 6.23 (se,1H); 6.60(s,2H); 7.07 (d,7.3Hz,1H); 7.2-7.56 (m,9H); 7.82 (d,8.9Hz,1H).

Point de fusion : 113°C

EXEMPLE 6

Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2-oxy]-
1-[4-phénylpipéridyl-1]éthanone



5

6

Le composé 5 (782mg, 1.82mmol) est dissous dans le méthanol
(60ml) et placé pendant 22h sous atmosphère d'hydrogène (1 atm.)
en présence de palladium sur charbon. Le mélange est ensuite filtré
10 sur célite et concentré.

Masse obtenue : 664mg (Rdt : 82%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide
15 fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est
cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₈H₃₃N₃O₂·C₄H₄O₄·0.5 H₂O

Calculées: C 68.68 ; H 6.66 ; N 7.51 ; *Expérimentales*: C 67.04 ; H
20 6.63 ; N 7.30

Masse (DCI/NH₃) : 444 (MH⁺), 243, 204

IR (KBr): 3435, 2851, 1635, 1453

25

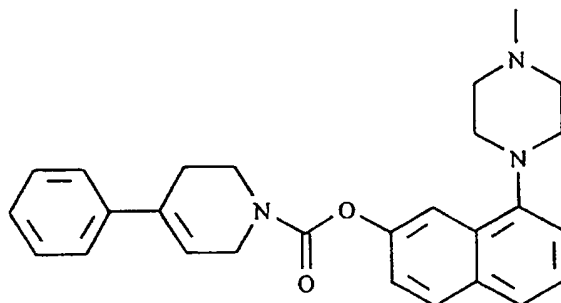
RMN ^1H (DMSO) : 1.03-1.82 (M,4H); 2.32 (s,3H); 2.68 (M,6H);
2.99 (M,4H); 3.17 (m,1H); 4.05 (de,1H); 4.44 (de,1H); 4.99 (s,2H);
6.57 (s,2H); 7.07 (d,7.1 Hz,1H); 7.16-7.33 (m,8H); 7.52
(d,8.0Hz,1H); 7.80 (d,8.9Hz,1H).

5

Point de fusion : 124°C

EXEMPLE 7

Fumarate du 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyl-1-oate de 8-
10 (4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2



7

composé 7a: 1-chlorocarbonyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15

Le chlorhydrate de la 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (2.4g,
12mmol) est déssalifié puis mis en solution dans le dichlorométhane
(40ml) en présence de pyridine (0.97ml,12mmol). Celle-ci est
ensuite additionnée lentement sur une solution de triphosgène
20 (1.19g, 4mmol) dans le dichlorométhane (60ml) à 0°C et sous
atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est ramené à
température ambiante. Après 30 minutes, il est dilué avec de l'eau.
Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une
solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de
25 magnésium, filtrée et concentrée.

Le brut réactionnel est purifié par filtration sur silice avec du dichlorométhane.

Masse obtenue : 1.22g (Rdt : 49%)

5

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.64 (M,2H); 3.84 (t,5.7Hz,1H); 3.93 (t,5.7Hz,1H); 4.27 (M,1H); 4.34 (M,1H); 6.00 (M,1H); 7.25-7.37 (m,5H).

- 10 **composé 7** : Une solution de 2-hydroxy-8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène (1.5g,6.16mmol) dans le tétrahydrofurane (20ml) est canulée sur une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 270mg, 6.79mmol) dans le tétrahydrofurane (20ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. Après 15 minutes, le mélange réactionnel est
- 15 canulé sur une solution de 7a (1.28g ; 6.16mmol) dans le tétrahydrofurane (20ml) puis il est ramené à température ambiante et agité 15 minutes. La solution est alors diluée avec de l'eau puis extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques
- 20 sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.56g (Rdt : 59%)

25

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

- 30 *Analyse Élémentaire pour*: C₂₇H₂₉N₃O₂-C₄H₄O₄

Calculées: C 68.49 ; H 6.12 ; N 7.73 ; *Expérimentales:* C 68.47 ; H 6.13 ; N 7.67

Masse (DCI/NH3) : 428 (MH⁺)

5

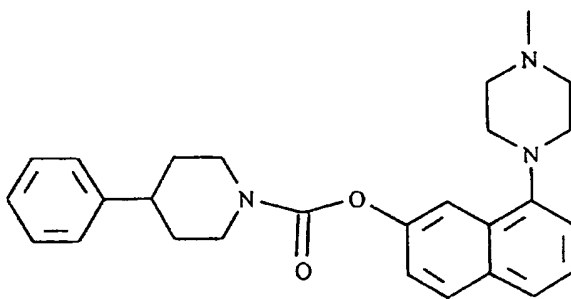
IR (KBr): 3422,3052,2824,1716,1595,1400,1226

RMN 1H (DMSO) : 2.40 (s,3H); 2.62 (M,2H); 2.79 (M,4H); 3.05 (M,4H); 3.69 (M,1H); 3.87 (M,1H); 4.15 (M,1H); 4.36 (M,1H); 6.23 (s,1H); 6.58 (M,2H); 7.17 (d,7.2Hz,1H); 7.24-7.50 (m,7H); 7.63 (d,8.1Hz,1H); 7.78 (d, 2.1HZ,1H); 7.93 (d,8.9Hz,1H).

Point de fusion : 208°C

EXEMPLE 8

15 **Fumarate du 4-phénylpipéridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène**



8

20 Le composé 7 (778mg,1.82mmol) est dissous dans le méthanol (60ml) et placé pendant 22h sous atmosphère d'hydrogène (1 atm.) en présence de palladium sur charbon. Le mélange est ensuite filtré sur célite et concentré.

25 *Masse obtenue :* 630mg (Rdt : 81%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

5 *Analyse Élémentaire pour:* $C_{27}H_{31}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculées: C 68.24 ; H 6.47 ; N 7.70 ; *Expérimentales:* C 67.73 ; H 6.41 ; N 7.61

Masse (DCI/NH₃) : 430 (MH⁺), 243, 136

10

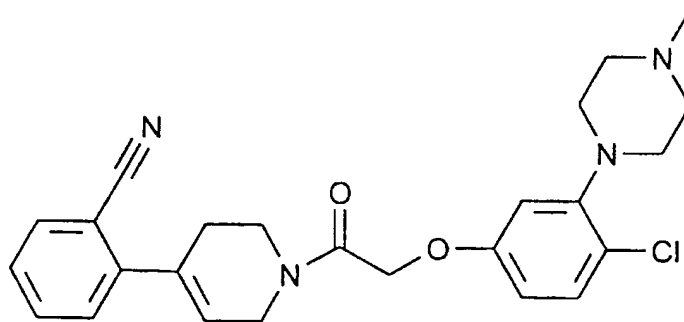
IR (KBr): 3422, 2932, 1709, 1414, 1205

RMN 1H (DMSO) : 1.68-1.87 (M, 4H); 2.40 (s, 3H); 2.79 (M, 5H);
3.04 (M, 6H); 4.15-4.38 (M, 2H); 6.57 (s, 2H); 7.15-7.36 (m, 7H); 7.42
(d, 7.6 Hz, 1H); 7.62 (d, 8.2 Hz, 1H); 7.75 (d, 2.1 Hz, 1H); 7.90
15 (d, 8.9 Hz, 1H).

Point de fusion : 172°C

EXEMPLE 9

20 **Fumarate de la 2-[4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényloxy]-1-[2-cyanophényl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl]éthanone**



Composé 9a : 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-4-(2-cyanophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé **9a** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3a** à partir des réactifs suivants: 2-cyanobromobenzène (790 mg, 4.32 mmoles); *tert*-butyllithium (5.35 ml d'une solution 1.7 M dans le pentane; 9.07 mmoles); bromure de zinc (2.40 ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane; 2.38 mmoles); tétrakis(triphénylphosphine)palladium (une pointe de spatule); 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyloxy]pyridine (1.43g, 4.32mmol); tétrahydro furane (30 ml). Le brut réactionnel est engagé directement dans l'étape suivante.

Composé 9b : 4-(2-cyanophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15

Le composé **9b** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3b** à partir des réactifs suivants : composé **9a** (1.23g; 4.32 mmoles), acide trifluoroacétique (4.3 ml); dichlorométhane (40 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange 90/9/1 de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

Masse obtenue : 280 mg (Rdt : 35 %)

RMN 1H ($CDCl_3$) : 2.50 (m, 2H); 3.18 (t, 5.7Hz, 2H); 3.61 (m, 2H); 4.70 (se, 1H); 6.01 (m, 1H); 7.28-7.37 (m, 2H); 7.49-7.66 (m, 2H).

25

Composé 9c : 2-chloro-1-[4-(2-cyanophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridyl-1]éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (110ml, 1.37mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 4-(2-cyanophényl)-1,2,3,6-

30

tétrahydropyridine **9b**, (250mg, 1.37mmol) et de carbonate de calcium (400mg, 4mmol) dans la méthyléthylcétone (10ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h 30 puis il est filtré sur célite. La célite est rincée plusieurs fois
5 avec de l'acétate d'éthyle et une solution de soude 3M. Les deux phases du filtrat sont ensuite séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

10 *Masse obtenue* : 266mg (Rdt : 75%)

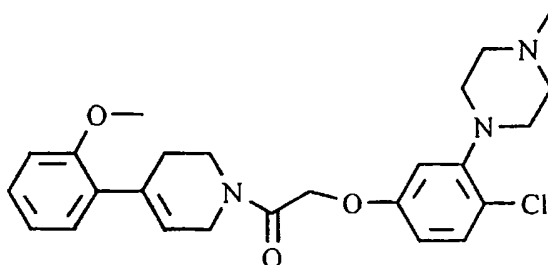
Composé 9 : le 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol préparé suivant la méthode décrite dans le brevet français n° 9408981 (227mg, 1.00mmol) et le composé **9c** (260mg; 1.00mmol) sont
15 agités à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (10ml) en présence de carbonate de césium (740mg, 3mmol) pendant 12h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées trois fois avec une
20 solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25 *Masse obtenue* : 58mg (Rdt : 13 %)

RMN 1H (CDCl3) : 2.32 (s, 3H); 2.57 (M, 6H); 3.04 (M, 4H); 3.59-3.86 (m, 2H); 4.24 (M, 2H); 4.70 (s, 2H); 5.96 (M, 1H); 6.52 (m, 1H); 6.67 (d, 2.9Hz, 1H); 7.18-7.65 (m, 5H).

EXEMPLE 10

Fumarate de la 2-[4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényloxy]-1-[2-méthoxyphényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl]éthanone



5

10

Composé 10a : 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-(2-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

10 Le composé **10a** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3a** à partir des réactifs suivants: 2-méthoxybromobenzène (1.51ml,12.1mmol); tert-butyllithium (15 ml d'une solution 1.7 M dans le pentane;25.4mmol); bromure de zinc (12.1ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane;12.1mmol); tétrakis(triphénylphosphine)palladium (une pointe de spatule);

15

1-(tert-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl oxy]pyridine (4.01g,12.1mmol); tétrahydrofurane (100 ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

20

Masse obtenue : 1.31g (Rdt : 39 %)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.49 (s, 9H); 2.50 (M,2H); 3.63 (t, 5.7Hz, 2H); 3.81 (s,3H); 4.06 (M, 2H); 5.94 (se, 1H); 6.87 (d,8.9Hz,2H); 7.30 (d,8.8Hz,2H).

25

Composé 10b : 4-(2-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé **10b** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3b** à partir des réactifs suivants : composé **10a** (1.31g;4.73mmol), acide trifluoroacétique (4.7ml); dichlorométhane (50 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange 85/15/1 de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 540mg (Rdt : 60 %)

10

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.43 (M,2H); 3.11 (t,5.7Hz, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.80 (s,3H); 6.03 (M, 1H); 6.85 (m,2H); 7.31 (m,2H).

Composé 10c : 2-chloro-1-[(2-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridinyl-1]éthanone

Le composé **10c** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **5a** à partir des réactifs suivants : composé **10b** (537mg,2.84mmol), chlorure de chloroacétyle (226ml,2.84mmol); carbonate de calcium (570mg,5.68mmol); méthyléthylcétone (20ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) de dichlorométhane/méthanol.

Masse obtenue : 476mg (Rdt : 63%)

25 RMN ¹H (CDCl₃) : 2.60 (M,2H); 3.72 (t,5.6Hz,1.1H); 3.81 (s,3H); 3.83 (t,5.9Hz,0.9H); 4.13 (s,0.9H); 4.15 (s,1.1H); 4.22 (m,2H); 5.93 (M,0.9H); 5.98 (M,1.1H); 6.87 (m,2H); 7.30 (m,2H).

Composé 10 : Le composé **10** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **5** à partir des réactifs suivants : composé **10c** (470mg,1.77mmol); 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol préparé suivant la méthode décrite dans

30

le brevet français n° 9408981 (400mg,1.77mmol); carbonate de césium (1.7g,5.3mmol); diméthylformamide (20ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 542mg (Rdt :65%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

10

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{30}ClN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.3H_2O$

Calculées: C 60.32 ; H 6.04 ; N 7.28 ; Expérimentales: C 59.97 ; H 5.94 ; N 7.23

Masse (DCI/ NH_3) : 456 (MH⁺)

15

IR (KBr) : 3415,2932,2838,1709,1669,1642,1602,1514,1454,1253,1179

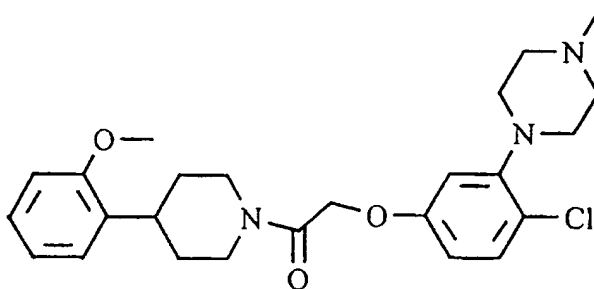
RMN 1H (DMSO) : 2.27 (s,3H); 2.54 (M,6H); 2.96 (M,4H); 3.63 (M,2H); 3.73 (s,3H); 4.07 (se,0.9H); 4.15 (se,1.1H); 4.84 (s,0.9H); 4.88 (s,1.1H), 6.06 (M,1H);

20 6.58 (s,2H); 6.66 (m,2H); 6.89 (d,8.8Hz,2H); 7.26 (d,8.6Hz,1H); 7.34 (M,2H).

Point de fusion : 85°C (amorphe)

EXEMPLE 11

Fumarate de la 2-[4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényloxy]-1-[2-méthoxyphénylpipéridin-1-yl]éthanone

**11**

Le composé **11** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **6** à partir des réactifs suivants : composé **10** (273mg, 0.6mmol); palladium sur charbon (une spatule); éthanol (10ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) puis (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 216mg (Rdt : 79%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{32}ClN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.35H_2O$

Calculées : C 60.02 ; H 6.37 ; N 7.24 ; Expérimentales: C 60.15 ; H 6.26 ; N 7.25

Masse (DCI/ NH_3) : 458 (MH⁺)

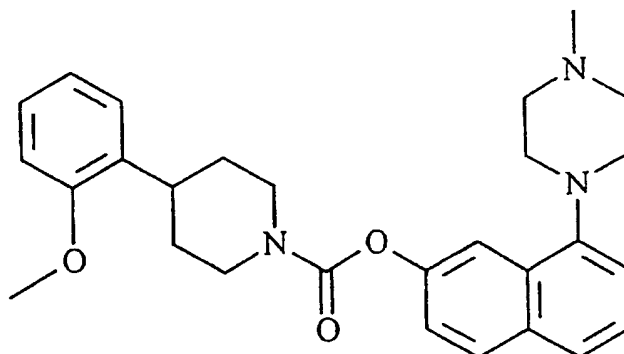
IR (KBr): 3429,2932,2838,1702,1642,1595,1514,1246,1192.

RMN ¹H (DMSO) : 1.33-1.78 (m,4H); 2.30 (s,3H); 2.58 (M,6H); 2.98 (M,4H);
3.11 (m,1H); 3.70 (s,3H); 3.89 (de,1H); 4.42 (de,1H); 4.85 (m,2H); 6.59 (s,2H);
6.64 (m,2H); 6.86 (m,2H); 7.12 (de,2H); 7.30 (de,1H).

5 Point de fusion : 85°C (amorphe)

EXEMPLE 12

Fumarate du 4-(2-méthoxyphényl)-pipéridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène



10

12

Composé 12a : 1-chlorocarbonyl-4-(2-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15 Le composé 10b (100mg, 0.53mmol) est mis en solution dans le dichlorométhane (40ml) en présence de triéthylamine (80ml, 0.58mmol). Celle-ci est ensuite additionnée lentement sur une solution de triphosgène (52mg, 0.18mmol) dans le dichlorométhane (10ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 2 heures, il est dilué avec de l'eau. Les phases sont
20 séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

Composé 12b : 4-(2-méthoxyphényl)-1,2,3,6-pipéridinyl-1-oate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2

Le composé **12b** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 7 à partir des réactifs suivants : 2-hydroxy-8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène (128mg, 0.53mmol); hydrure de sodium (60%, 25mg, 0.64mmol); composé **12a** (130mg, 0.53mmol); tétrahydrofurane (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (96/4/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 81mg (Rdt : 34%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.46 (s,3H); 2.66 (m,2H); 2.78 (M,4H); 3.17(M,4H); 3.77 (m,1H); 3.80 (s,3H); 3.86 (m,1H); 4.24 (m,1H); 4.40 (m,1H); 5.85 (s,1H); 6.90-6.98 (M,2H); 7.13 (d,7.4Hz,1H); 7.20 (d,7.4Hz,1H); 7.26-7.30 (M,2H); 7.36-7.39 (M,1H); 7.56 (d,8.1Hz,1H); 7.83 (d,8.9Hz,1H); 7.90 (d,2.2Hz,1H).

Composé 12 : Le composé 12 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 6 à partir des réactifs suivants : composé **12b** (75mg, 0.16mmol); palladium sur charbon (90mg); méthanol (20ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 47mg (Rdt : 67%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : C₂₈H₃₃N₃O₃·1.25C₄H₄O₄·0.34H₂O

Calculées : C 64.89 ; H 6.38 ; N 6.88 ; Expérimentales: C 65.58 ; H 6.49 ; N 6.79

Masse (DCI/NH₃) : 460 (MH⁺)

IR (KBr): 3429,2925,2852,1716,1598,1423,1204.

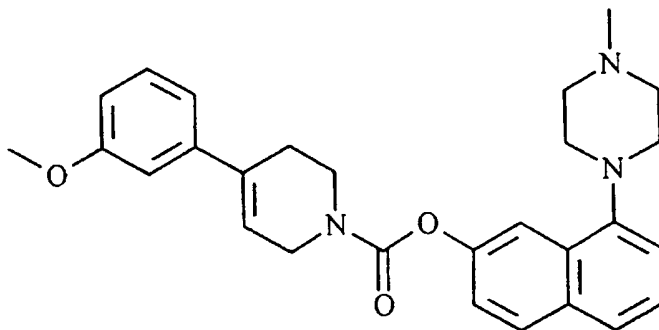
5 RMN 1H (DMSO) : 1.65-1.80 (M,2H); 1.81-1.90 (M,2H); 2.36 (s,3H); 2.68 (M,4H); 3.04 (M,6H); 3.16 (m,1H); 3.82 (s,3H); 4.18 (m,1H); 4.37 (m,1H); 6.59 (s,2H); 6.92-7.12 (M,2H); 7.17-7.26 (M,3H); 7.31-7.33 (M,1H); 7.42 (t,7.4Hz,1H); 7.62 (se,1H); 7.75 (d,2.1Hz,1H); 7.92 (d,8.9Hz,1H).

10 Point de fusion : 119°C

EXEMPLE 13

Fumarate du 4-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

15



13

Composé 13a : 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé 13a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : 3-bromoanisole (2g, 10.69mmol); tert-butyllithium (13.80 ml d'une solution 1.7M dans le pentane, 23.52mmol); bromure de zinc (10.7 ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane, 10.69 mmol);

tétrakis(triphénylphosphine)palladium (une pointe de spatule); 1-(tert-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl oxy]pyridine (4.15g, 10.69mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.44g (Rdt : 47%)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1.27 (s,9H); 2.30 (m,2H); 3.41 (m,2H); 3.60 (s,3H); 3.86 (M,2H); 5.82 (s,1H); 6.60 (d,8.2Hz,1H); 6.69 (s,1H); 6.75 (d,7.8Hz,1H); 7.04 (M,1H).

Composé 13b : 4-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé 13b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3b à partir des réactifs suivants : composé 13a (1.42g, 4.91mmol), acide trifluoroacétique (5ml); dichlorométhane (20ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.78g (Rdt : 84%)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.41 (m,2H); 3.06 (m, 2H); 3.49 (m,2H); 3.75 (s,3H); 6.05 (s,1H); 6.73 (d,8.1Hz,1H); 6.85 (s,1H); 6.91 (d,7.8Hz,1H); 7.17 (t,7.8Hz,1H).

Composé 13c : 1-chlorocarbonyl-4-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé 13c est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 12a à partir des réactifs suivants : composé 13b (0.78g, 4.13mmol); triphosgène (0.41g, 1.38mmol); triéthylamine (0.62ml, 4.54mmol); dichlorométhane (55ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 0.53g (Rdt : 51%)

5

RMN ¹H (DMSO) : 2.60-2.71 (M,2H); 3.31 (M,4H); 3.78 (s,3H); 6.14-6.21 (M,1H); 6.70-7.03 (M,3H); 7.26-7.32 (M,1H).

Composé 13 : Le composé 13 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 7 à partir des réactifs suivants : 2-hydroxy-8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène (0.51g, 2.10mmol) ; hydrure de sodium (60%, 100mg, 2.52mmol); composé 13c (0.53g, 2.10mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Masse obtenue : 0.68g (Rdt : 71%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

20

Analyse Élémentaire pour : C₂₈H₃₁N₃O₃·C₄H₄O₄·0.1H₂O

Calculées : C 67.00 ; H 6.15 ; N 7.33 ; Expérimentales: C 66.88 ; H 6.12 ; N 7.24

Masse (DCI/NH₃) : 458 (MH⁺)

25

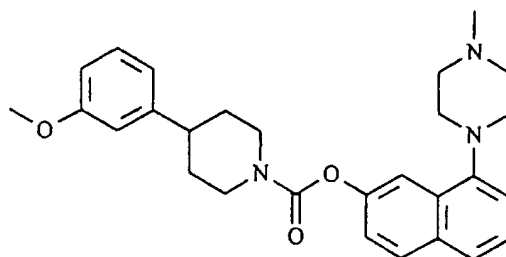
IR (KBr): 3434,2931,2822,1702,1588,1422,1217.

RMN ¹H (DMSO) : 2.39 (s,3H); 2.59-2.76 (M,4H); 2.77 (M,4H); 3.05 (m,2H); 3.69 (m,1H); 3.79 (s,3H); 3.88 (m,1H); 4.15 (m,1H); 4.37 (m,1H); 6.26 (s,1H); 6.60 (s,2H); 6.87 (d,9.9Hz,1H); 7.01 (s,1H); 7.06 (d,7.8Hz,1H); 7.18 (d,7.4Hz,1H); 7.27-7.40 (M,2H); 7.43 (t,7.8Hz,1H); 7.64 (d,8.2Hz,1H); 7.78 (s,1H); 7.93 (d,8.9Hz,1H).

30

EXEMPLE 14

Fumarate du 4-(3-méthoxyphényl)-pipéridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

**14**

Le composé **14** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **6** à partir des réactifs suivants : composé **13** (480mg, 1.05mmol); palladium sur charbon (450mg); méthanol (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 410mg (Rdt : 85%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{28}H_{33}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.26H_2O$

Calculées : C 66.18 ; H 6.51 ; N 7.23 ; Expérimentales: C 66.41 ; H 6.44 ; N 7.15

Masse (DCI/ NH_3) : 460 (MH⁺)

IR (KBr): 3466,2933,2851,2444,1696,1585.

RMN 1H (DMSO) : 1.68-1.75 (M,2H); 1.84 (m,2H); 2.39 (s,3H); 2.76 (M,5H); 3.05 (M,6H); 3.76 (s,3H); 4.18 (de,1H); 4.36 (de,1H); 6.59 (s,2H); 6.79 (M,1H);

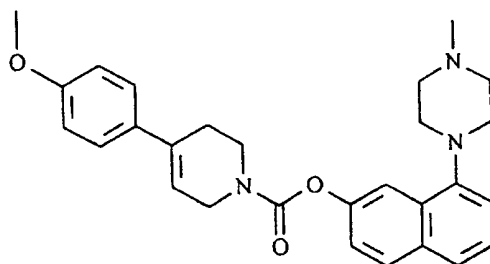
6.89 (m,2H); 7.17-7.25 (M,2H); 7.32 (de,1H); 7.42 (M,1H); 7.64 (de,1H); 7.76 (de,1H); 7.92 (de,1H).

Point de fusion : 112°C (amorphe)

5

EXEMPLE 15

Fumarate du 4-(4-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène



10

15

Composé 15a : 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4(4-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15

Le composé 15a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : 4-bromoanisole (2g, 10.69mmol); tert-butyllithium (13.80 ml d'une solution 1.7M dans le pentane, 23.52mmol); bromure de zinc (10.7 ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane, 10.69 mmol); tétrakis(triphénylphosphine)palladium (une pointe de spatule); 1-(tert-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl oxy]pyridine (4.15g, 10.69mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

25 Masse obtenue : 2.18g (Rdt : 71%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.33 (s,9H); 2.34 (M,2H); 3.47 (M,2H); 3.66 (s,3H); 3.95 (M,2H); 5.78 (s,1H); 6.72 (m,2H); 7.23 (m,2H).

Composé 15b : 4-(4-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

5

Le composé 15b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3b à partir des réactifs suivants : composé 15a (1.71g, 5.91mmol), acide trifluoroacétique (6ml); dichlorométhane (30ml).

10 Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.89g (Rdt : 85%)

15 RMN ¹H (CDCl₃) : 2.40 (M,2H); 2.61 (s,1H); 3.06 (M, 2H); 3.47 (M,2H); 3.64 (s,3H); 5.90 (s,1H); 6.80 (M,2H); 7.26 (M,2H).

Composé 15c : 1-chlorocarbonyl-4-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

20 Le composé 15c est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 12a à partir des réactifs suivants : composé 15b (0.89g, 4.70mmol); triphosgène (0.47g, 1.57mmol); triéthylamine (0.71ml, 5.18mmol); dichlorométhane (65ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

25 Masse obtenue : 0.41g (Rdt : 35%)

RMN ¹H (DMSO) : 2.57 (m,2H); 3.74 (de,1H); 3.75 (s,3H); 3.86 (m,1H); 4.19 (de,1H); 4.30 (de,1H); 6.05 (s,1H); 6.93-6.95 (M,2H); 7.37-7.43 (M,2H).

30 **Composé 15 :** Le composé 15 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 7 à partir des réactifs suivants : 2-hydroxy-8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène

(0.38g, 1.59mmol) ; hydrure de sodium (60%, 80mg, 1.91mmol); composé 15c (0.40g, 1.59mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 0.57g (Rdt : 79%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

10

Analyse Élémentaire pour : $C_{28}H_{31}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.13H_2O$

Calculées : C 67.00 ; H 6.15 ; N 7.33 ; Expérimentales: C 66.76 ; H 6.08 ; N 7.24

Masse (DCI/ NH_3) : 458 (MH⁺)

15

IR (KBr): 3423,2952,2820,2413,1710,1591.

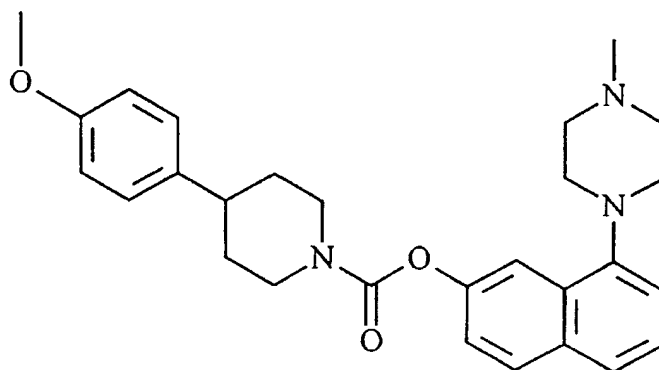
RMN 1H (DMSO) : 2.36 (s,3H); 2.56-2.72 (M,6H); 3.04 (m,4H); 3.69 (m,1H); 3.77 (s,3H); 3.83 (m,1H); 4.13 (m,1H); 4.35 (m,1H); 6.14 (s,1H); 6.60 (s,2H); 6.98 (de,2H); 7.18 (d,7.4Hz,1H); 7.33 (d,8.8Hz,1H); 7.35-7.44 (M,3H); 7.64 (d,8.2Hz,1H); 7.77 (m,1H); 7.92 (d,8.9Hz,1H).

20

Point de fusion : 135°C

EXEMPLE 16

Fumarate du 4-(4-méthoxyphényl)-pipéridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

**16**

Le composé 16 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 6 à partir des réactifs suivants : composé 15 (380mg, 0.83mmol); palladium sur charbon (450mg); méthanol (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 270mg (Rdt : 71%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{28}H_{33}N_3O_3 \cdot 1.14C_4H_4O_4 \cdot 0.26H_2O$

Calculées : C 66.77 ; H 6.48 ; N 7.30 ; Expérimentales: C 66.13 ; H 6.46 ; N 6.91

Masse (DCI/ NH_3) : 460 (MH⁺)

IR (KBr): 3467,2928,2836,2477,1710,1590,1509.

RMN ¹H (DMSO) : 1.55-1.66 (M,2H); 1.82-1.90 (M,2H); 2.39 (s,3H); 2.75 (M,5H); 3.05 (M,4H); 3.14 (M,2H); 3.73 (s,3H); 4.18 (de,1H); 4.36 (de,1H); 6.59 (s,2H); 6.88 (M,2H); 7.17-7.23 (M,3H); 7.32 (de,1H); 7.42 (m,1H); 7.64 (m,1H); 7.75 (de,1H); 7.92 (de,1H).

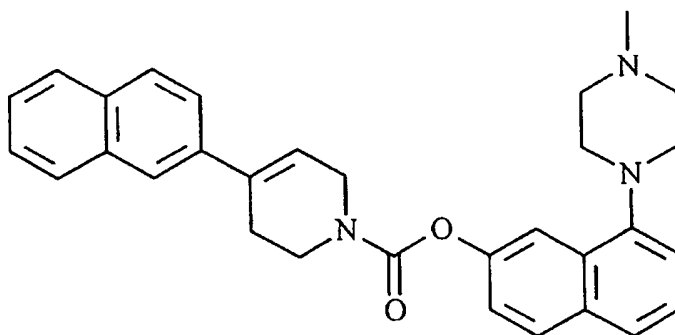
5

Point de fusion : 130°C

EXEMPLE 17

Fumarate du 4-(2-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

10



17

15 **Composé 17a** : 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-(2-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé 17a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : 2-bromonaphtalène (2g, 9.66mmol); tert-butyllithium (12.50 ml d'une solution 1.7M dans le pentane, 21.26mmol); bromure de zinc (9.7 ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane, 9.66mmol); tétrakis(triphénylphosphine)palladium (une pointe de spatule); 1-(tert-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl oxy]pyridine (3.75g, 9.66mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

20

Masse obtenue : 2.25g (Rdt : 76%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.51 (s,9H); 2.65 (M,2H); 3.68 (M,2H); 4.13 (M,2H); 6.18 (s,1H); 7.41 (M,2H); 7.57 (M,1H); 7.80 (M,4H).

5

Composé 17b : 4-(2-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé 17b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3b à partir des réactifs suivants : composé 17a (2.20g, 7.11mmol), acide trifluoroacétique (7ml);
10 dichlorométhane (20ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.34g (Rdt : 91%)

15 RMN ¹H (CDCl₃) : 2.09 (M,2H); 2.61 (s,1H); 3.18 (m, 2H); 3.60 (m,2H); 6.29 (s,1H); 7.44 (m,2H); 7.60 (m,1H); 7.80 (m,4H).

Composé 17c : 1-chlorocarbonyl-4-(2-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

20 Le composé 17c est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 12a à partir des réactifs suivants : composé 17b (1.03g, 4.93mmol); triphosgène (0.49g, 1.64mmol); triéthylamine (0.75ml, 5.42mmol); dichlorométhane (65ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

25

Masse obtenue : 0.80g (Rdt : 60%)

RMN ¹H (DMSO) : 2.78 (m,2H); 3.90 (m,1H); 3.99 (m,1H); 4.34 (m,1H); 4.41 (m,1H); 6.18 (s,1H); 7.47-7.56 (M,3H); 7.76-7.83 (M,4H).

30

Composé 17 : Le composé 17 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 7 à partir des réactifs suivants : 2-hydroxy-8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène (0.68g, 2.80mmol) ; hydrure de sodium (60%, 160mg, 3.36mmol); composé 17c (0.76g, 2.80mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.09g (Rdt : 82%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{31}H_{31}N_3O_2 \cdot 1.1C_4H_4O_4 \cdot 0.13H_2O$

Calculées : C 70.81 ; H 5.94 ; N 7.08 ; Expérimentales: C 70.17 ; H 6.00 ; N 6.92

Masse (DCI/ NH_3) : 478 (MH⁺)

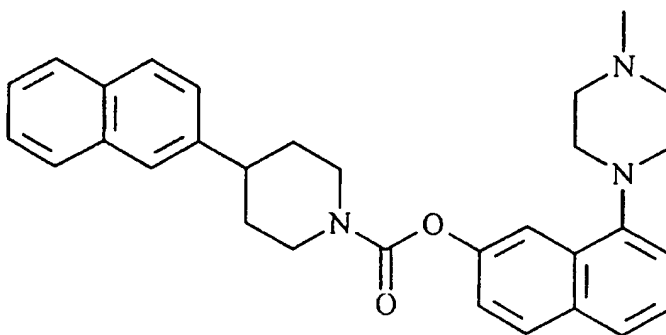
IR (KBr): 3418,3036,2364,1711,1613,1403.

RMN 1H (DMSO) : 2.37 (s,3H); 2.74 (M,6H); 3.05 (M,4H); 3.76 (s,1H); 3.94 (s,1H); 4.22 (s,1H); 4.44 (s,1H); 6.46 (s,1H); 6.60 (s,2H); 7.18 (d,7.4Hz,1H); 7.35-7.54 (M,5H); 7.65 (d,8.2Hz,1H); 7.74-7.80 (M,2H); 7.90-7.96 (M,4H).

Point de fusion : 201°C (amorphe)

EXEMPLE 18

Fumarate du 4-(2-naphtyl)-pipéridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

**18**

Le composé **18** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **6** à partir
des réactifs suivants : composé **17** (830mg, 1.74mmol); palladium sur charbon
10 (450mg); méthanol (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-
éclair avec un mélange (92/8/1) dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 600mg (Rdt : 72%)

15 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour
donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{31}H_{33}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1H_2O$

Calculées : C 70.57 ; H 6.26 ; N 7.05 ; Expérimentales: C 70.67 ; H 6.27 ; N 6.98

20

Masse (DCI/NH₃) : 480 (MH⁺)

IR (KBr): 3457,3052,2931,2836,2473,1715,1589,1415.

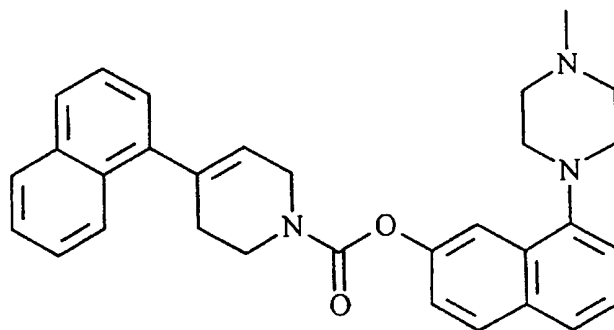
RMN ¹H (DMSO) : 1.80-1.91 (M,2H); 1.96 (m,2H); 2.37 (s,3H); 2.73 (m,3H); 3.05 (M,6H); 3.24 (m,2H); 4.23 (de,1H); 4.42 (de,1H); 6.60 (s,2H); 7.18 (d,7.4Hz,1H); 7.34-7.53 (M,5H); 7.64 (d,8.2Hz,1H); 7.77-7.94 (M,6H).

5 Point de fusion : 206°C

EXEMPLE 19

Fumarate du 4-(1-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

10



19

Composé 19a : 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-(1-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

15

Le composé 19a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : 1-bromonaphtalène (2g, 9.66mmol); tert-butyllithium (12.50 ml d'une solution 1.7M dans le pentane, 21.26mmol); bromure de zinc (9.7 ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane, 9.66mmol); tétrakis(triphénylphosphine)palladium (une pointe de spatule); 1-(tert-butyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-[(trifluorométhyl)sulfonyl oxy]pyridine (3.75g, 9.66mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

20

Masse obtenue : 1.54g (Rdt : 52%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.53 (s,9H); 2.52 (m,2H); 3.71 (m,2H); 4.13 (m,2H); 5.77 (s,1H); 7.27 (m,1H); 7.47 (m,3H); 7.75-7.94 (M,3H).

5

Composé 19b : 4-(1-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé **19b** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3b** à partir des réactifs suivants : composé **19a** (1.53g, 4.95mmol), acide trifluoroacétique (5ml);
10 dichlorométhane (20ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.95g (Rdt : 92%)

15 RMN ¹H (CDCl₃) : 2.40 (m,2H); 3.14 (m, 2H); 3.55 (m,2H); 5.74 (s,1H); 7.22 (m,1H); 7.36-7.40(M,3H); 7.68 (m,1H); 7.77 (m,1H); 7.95 (m,1H).

Composé 19c : 1-chlorocarbonyl-4-(1-naphtyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine

20 Le composé **19c** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **12a** à partir des réactifs suivants : composé **19b** (0.94g, 4.50mmol); triphosgène (0.45g, 1.50mmol); triéthylamine (0.68ml, 4.95mmol); dichlorométhane (65ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'ether de pétrole/acétate d'éthyle.

25

Masse obtenue : 0.51g (Rdt : 43%)

RMN ¹H (DMSO) : 2.64 (m,2H); 3.95 (t,5.6Hz,1H); 4.03 (t,5.8Hz,1H); 4.35 (m,1H); 4.43 (m,1H); 5.78 (s,1H); 7.26 (m,1H); 7.42-7.51 (M,3H); 7.78-7.89
30 (M,3H).

Composé 19 : Le composé 19 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 7 à partir des réactifs suivants : 2-hydroxy-8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène (0.45g, 1.88mmol) ; hydrure de sodium (60%, 90mg, 2.25mmol); composé 19c (0.51g, 1.88mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.71g (Rdt : 80%)

- 10 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{31}H_{31}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.13H_2O$

Calculées : C 70.81 ; H 5.94 ; N 7.08 ; Expérimentales: C 70.60 ; H 6.00 ; N 6.90

- 15 Masse (DCI/NH₃) : 478 (MH⁺)

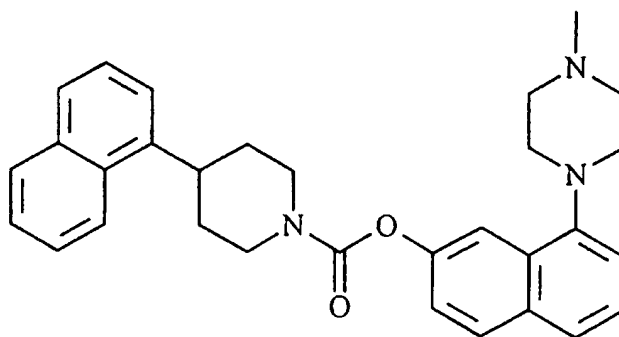
IR (KBr): 3426,3038,2830,2441,1705,1592,1401.

- RMN ¹H (DMSO) : 2.38 (s,3H); 2.60 (m,4H); 2.75 (m,2H); 3.06 (m,4H); 3.82 (s,1H);
20 4.00 (s,1H); 4.23 (s,1H); 4.45 (s,1H); 5.86 (s,1H); 6.60 (s,2H); 7.19 (d,7.4Hz,1H);
7.38-7.57 (M,6H); 7.65 (d,8.2Hz,1H); 7.83-8.16 (M,5H).

Point de fusion : 211°C (amorphe)

EXEMPLE 20

Fumarate du 4-(1-naphtyl)-pipéridin-1-yloate de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-naphtalène

**20**

Le composé **20** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **6** à partir des réactifs suivants : composé **19** (450mg, 0.94mmol); palladium sur charbon (440mg); méthanol (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 290mg (Rdt : 64%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{31}H_{33}N_3O_2 \cdot 1.3C_4H_4O_4 \cdot 0.21H_2O$

Calculées : C 70.57 ; H 6.26 ; N 7.05 ; Expérimentales: C 69.11 ; H 6.32 ; N 6.71

Masse (DCI/ NH_3) : 480 (MH⁺)

IR (KBr): 3443,3035,2940,2852,2464,1690,1588.

RMN ^1H (DMSO) : 1.82-1.85 (M, 2H), 1.95 (se, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (se, 4H), 3.06 (se, 4H), 3.17-3.22 (M, 1H), 3.37-3.39 (M, 1H), 3.67-3.73 (M, 1H), 4.26 (d, 10.8 Hz, 1H), 4.44 (d, 11.6, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.18 (d, 7.4 Hz, 1H), 7.34-7.66 (M, 7H), 7.78-7.81 (M, 2H), 7.92-7.96 (M, 2H), 8.28 (d, 8.4 Hz, 1H).

5

Point de fusion : 144°C

- 10 Les dérivés de la présente invention sont des antagonistes puissants des récepteurs $5\text{HT}_{1\text{D}}$ comme le montrent les études de liaison et les études d'antagonisme de l'inhibition de l'adénylate cyclase (stimulée par la forskoline) par un agoniste $5\text{HT}_{1\text{D}}$ tel que la sérotonine, le sumatriptan ou la 5-CT, études qui ont été réalisées au niveau des récepteurs humains
15 clonés $5\text{HT}_{1\text{D}\beta}$.

Les récepteurs humains $5\text{HT}_{1\text{D}\alpha}$ et $5\text{HT}_{1\text{D}\beta}$ ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., 40,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. 89,3630
20 (1992).

La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K $_1$ en utilisant un électroporateur.

25

La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur $5\text{HT}_{1\text{A}}$ humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. 264,14848 (1989).

- 30 L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs $5\text{HT}_{1\text{D}\alpha}$, $5\text{HT}_{1\text{D}\beta}$ et $5\text{HT}_{1\text{A}}$ humains a été réalisée selon la

méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, 33,67,1994).

Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4
5 ml de préparation de membrane cellulaire, 0.05ml d'un ligand tritié [[3H
]-5CT (concentration finale : 2nM) pour les récepteurs 5HT_{1Da} et
5HT_{1Db} et [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le
récepteur 5HT_{1A}] et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations
10 finales de 0.1 nM à 1000 nM) ou 10 µM (concentration finale) de
sérétonine (5HT_{1Da} et 5HT_{1Db}) ou 1 µM (concentration finale) de
spiroxatrine (5HT_{1A}).

L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la
forskoline) médiée par le récepteur 5HT_{1Db} humain a été réalisée dans
15 les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur selon la technique
décrite préalablement pour le récepteur 5HT_{1β} (P. Pauwels et C.
Palmier, Neuropharmacology, 33,67,1994).

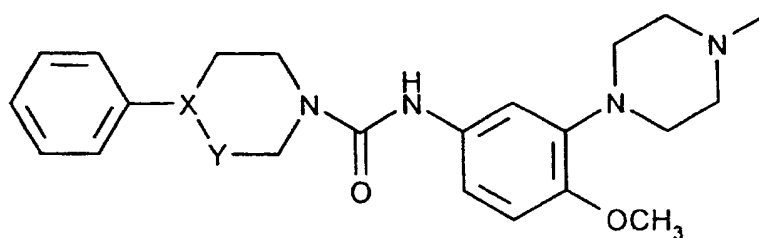
Les nouveaux composés dérivés d'aryl pipérazines faisant partie de la
20 présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des
récepteurs 5HT_{1D} et présentent l'avantage d'être particulièrement
sélectifs pour les récepteurs 5HT_{1Dβ} humains en particulier par rapport
aux récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1C}, 5HT₂, α₁, α₂ et D₂.

25 Les dérivés de la présente invention sont en outre capables d'inhiber la
contraction induite par la 5-hydroxy-tryptamine dans les anneaux de
veine saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-
carboxamido-tryptamine (5CT) au niveau de la libération de sérotonine
dans les tranches de cerveau de cobaye. Ces deux modèles
30 pharmacologiques sont généralement reconnus comme particulièrement
pertinents dans la caractérisation fonctionnelle des récepteurs 5HT_{1D} et,

dans le cas des produits de la présente invention, permettent de mettre en évidence leur activité antagoniste au niveau de ces récepteurs.

Les dérivés de la présente invention se distinguent sans ambiguïté de l'art antérieur par leur structure chimique originale mais également par leur profil biologique. En effet, la comparaison des produits de la présente invention avec l'art antérieur le plus proche (demande de brevet FR 9408981) démontre de façon inattendue, la supériorité des produits de la présente invention, comme l'illustre l'étude comparative suivante (table 1).

Table 1



X-Y	Ki (nM)		1A
	1D α	1D β	
N-CH ₂ *	340	18	450
CH-CH ₂ **	160	4.4	330
C=CH**	76	4.8	410

*Composé revendiqué dans la demande de brevet FR 9408981

**Composés revendiqués dans la présente invention

Les quelques exemples illustratifs repris dans la table 1 démontrent que les produits de la présente invention présentent l'avantage d'avoir une meilleure affinité et une meilleure sélectivité au niveau des récepteurs 5HT_{1D} β . Ces propriétés nouvelles et inattendues des antagonistes 5HT_{1D} β revendiqués dans la présente invention les rendent

particulièrement intéressants et utiles pour le traitement des patients souffrant de désordres au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose
5 active d'un composé répondant à la formule générale (I).

Par ailleurs, les dérivés de la présente invention sont également capables de contrôler la croissance et la prolifération de cellules gliales de type C₆ transfectées par le gène du récepteur 5HT_{1D} β , stimulées par un
10 médiateur hormonal tel que la sérotonine. A titre d'exemple, les exemples de la présente invention inhibent l'incorporation de thymidine marquée (stimulée par 0.1 μ M de sumatriptan) avec une CI₅₀ de 10 à 100 nM (méthode décrite par P. Pauwels et coll., *J. of Neurochemistry*, sous presse). A ce titre, les dérivés de la présente invention trouvent donc
15 également leur utilité dans le traitement de cancers et autres désordres liés à la prolifération cellulaire.

Doivent également être considérée comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre
20 d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que, par exemple des agents antidépresseurs comme les antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine), les inhibiteurs
25 de mono-amine oxydase (par exemple isocarboxazide, moclobemide, phenelzine ou tranylcyclopramine), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine (par exemple fluvoxamine, sertraline, fluoxetine, paroxetine ou citalopram), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine et nor-adrénaline (par exemple le milnacipran), ou les antagonistes α_2
30 (miansérine, mirtazapine, setiptiline, idazoxan, effaroxan, fluparoxan par exemple).

Les dérivés de la présente invention ou leurs sels physiologiquement acceptables peuvent également être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques, en association avec un antagoniste du récepteur 5-HT_{1A} (tel que, par exemple le pindolol, le WAY 100135, le
5 UH-301 ou le WAY 100635). Cette association fait également partie de la présente invention.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule
10 générale I ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

15 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon.
20 Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

25 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les
30 diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

15

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

20

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

30

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou
5 plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention]:

Comprimés

10 On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

15 *A - Par compression directe*

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
20 stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	100,0

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à
25 l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0
5 lactose Codex	74,5
amidon Codex	10,0
amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0
10	
On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le	
15	stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut
20	également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

	mg pour une capsule
25	composant actif 10,0
	*amidon 1500 89,5
	stéarate de magnésium Codex <u>0,5</u>
	Poids de remplissage 100,0
30	*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en
5 modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

Sirop

		mg par dose de 5 ml
10	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
	tampon)
	arôme)
15	colorant) q.s.
	préservateur)
	eau distillée	5,0

On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le
20 préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

25 Suppositoires

Composant actif	10,0 mg
*Witepsol H15 complément à	1,0 g

30 *Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

5 Liquide pour administration par injection intraveineuse

		g/l
composant actif		2,0
eau pour injection Codex	complément à	1000,0

10

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

20

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
composant actif micronisé	1,0
25 lactose Codex	39,0

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à

30

encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

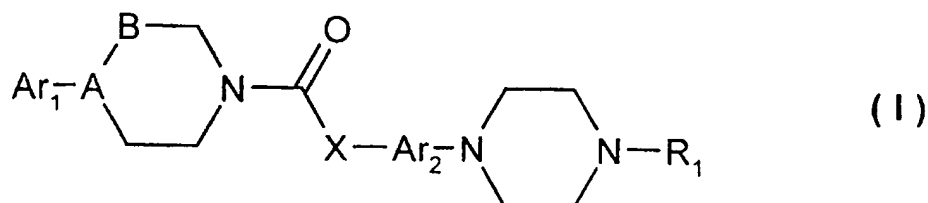
Aérosol sous pression à valve doseuse

5		mg/dose	pour 1 boîte
	composant actif micronisé	0,500	120 mg
	acide oléique Codex	0,050	12 mg
	trichlorofluorométhane pour usage		
10	pharmaceutique	22,25	5,34 g
	dichlorodifluorométhane		
	pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et
15 mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le
trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans
la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le
médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée
dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves
20 doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le
dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au
travers des valves.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)



5

dans laquelle

Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphtyle, un pyridyle pouvant être diversement substitués par un ou plusieurs groupes
 10 choisis parmi un résidu alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthyle, phényle, benzyle, cycloalkyle, hydroxyle (OH), thiol (SH), éther (OR'₂), thioéther (SR'₂), ester (OCOR'₂), carbamate (OCONHR'₂), carbonate (OCO₂R'₂), carbonyle (COR₂, COOR'₂,
 15 CONHR₂), halogène (fluor, chlore, brome ou iode), amine (NR₂R₃), nitro (NO₂), nitrile (CN), aminocarbonyle (NHCOR'₂, NHCO₂R'₂, NHCONR₂R₃), aminosulfonyl (NHSO₂R'₂, N(SO₂R'₂)₂, NHSO₂OR'₂, NHSO₂NR₂R₃), sulfonyl (SO₂R'₂, SO₂NR₂R₃) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être diversement substitué tel qu'un hétérocycle
 20 à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre ou deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le résidu aromatique auquel ils sont attachés.

25 A-B représente CH-CH₂ ou C=CH,

X représente O, NH, CH₂O ou CH₂-NH.

Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphtyle auquel X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et pouvant être lui-même diversement substitué par un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy (OR₄), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome).

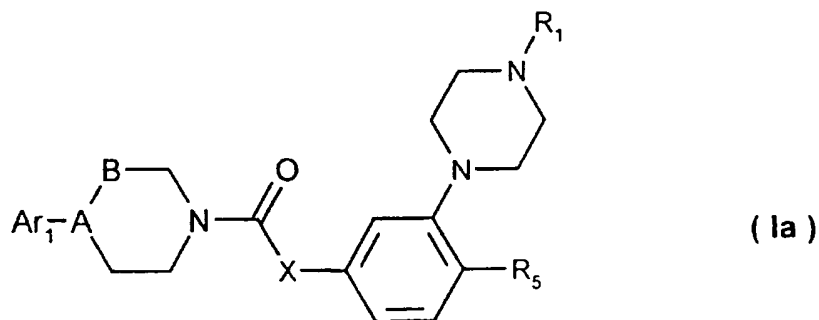
R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents représentent un hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

R'₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.

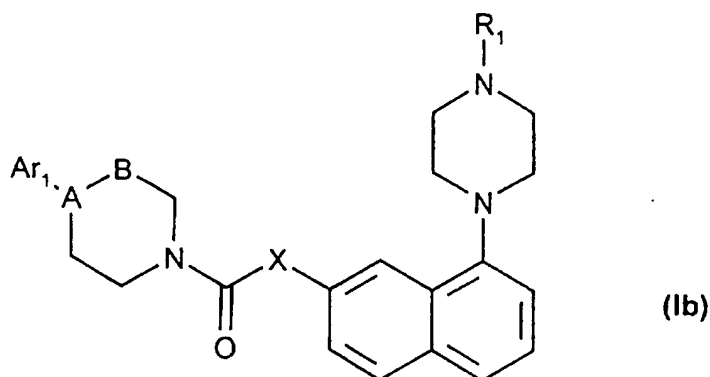
Les composés de formule générale (I) se présentant sous forme isomères géométriques et optiques ainsi que sous forme racémique.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Ar₂ représente un phényle et répondent à la formule générale (Ia) :



dans laquelle R₅ représente H, CH₃, OCH₃ ou Cl et les autres substituants ont les significations indiquées à la revendication 1.

3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Ar₂ représente un naphthyle et les autres substituants ont les significations indiquées à la revendication 1 et répondent à la formule Ib



5 4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₁
représente un méthyle et les autres substituants ont les significations
indiquées à la revendication 1.

5 Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente
10 NH et les autres substituants ont les significations indiquées à la
revendication 1.

6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente O, CH₂O ou CH₂NH et les autres substituants ont les significations indiquées à la revendication 1.

7. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Ar₁ représente un phényle ou un phényle substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi un méthyle, trifluorométhyle, méthoxy, trifluorométhoxy, éthyle, thiométhyle, amine, nitro, nitrile ou halogène (fluor, chlore, brome ou iode) et les autres substituants ont les significations indiquées à la revendication 1.

8. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Ar₁ représente un naphthyle ou un tétrahydronaphtyle éventuellement substitués par un méthyle ou un méthoxy et les autres substituants ont les significations indiquées à la revendication 1.

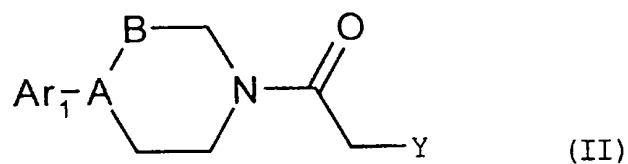
5

9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8 à l'état de sel acceptable pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, méthanesulfonates, fumarates, maléates ou des succinates et les autres substituants ont les significations indiquées à la revendication 1.

10

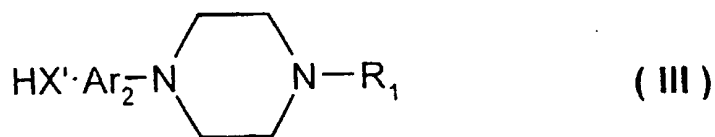
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels Ar₁, A-B, Ar₂ et R₁ sont définis comme précédemment et X représente CH₂O ou CH₂NH caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (II)

15



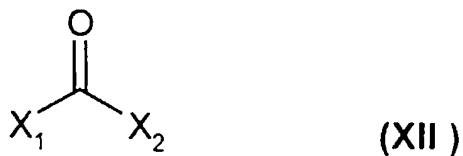
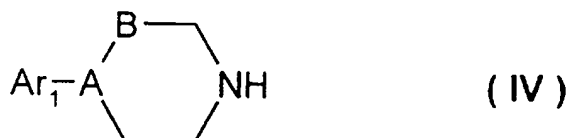
dans laquelle Ar₁ est défini comme précédemment et Y représente un groupe partant tel qu'un halogène, un tosylate, un mésylate ou un triflate avec une aryl pipérazine de formule générale (III)

20



dans laquelle X' représente O ou NH, Ar₂ est défini comme précédemment, R₁ est défini comme dans la formule (I) ou en représente un précurseur.

- 5 11. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels Ar₁, A-B, Ar₂, et R₁ sont définis comme précédemment et X représente O ou NH caractérisés en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (III) défini comme dans la revendication 10
10 et une aryle pipérazine de formule (IV) dans laquelle Ar₁ et A-B sont définis comme précédemment avec un électrophile de formule (XII).



- 15 dans laquelle X₁ et X₂ représente un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore) un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCl₃) un succinimyle, un phtalyle ou imidazoyle.

- 20 12. Procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle Ar₁, A-B, X et Ar₂ sont définis comme précédemment et R₁ représente un hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse en milieu acide un composé de formule (I) dans lequel R₁ représente un t-butoxycarbonyle.

13. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, comme médicaments.
- 5 14. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres ou troubles compulsifs obsessionnels.
- 10 15. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de l'anxiété et des attaques de panique, de la
- 15 schizophrénie, de agressivité, de la boulimie, de l'alcoolisme, de la douleur et des maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer.
16. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec
- 20 un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des cancers.
17. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 13 à
- 25 16, caractérisées en ce qu'elles contiennent, en outre, au moins un second principe actif associé, doté de propriétés antidépressives, en particulier, le MILNACIPRAN et/ou un antagoniste 5HT 1A.

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents représentent un hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 5 R'_2 représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

This Page Blank (uspto)